

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG
VON TOLBUTAMID UND GLIBENCLAMID
AUF DAS TAGESZEITLICHE VERHALTEN
DER GLUKOSETOLERANZ
BEI STOFFWECHSELGESUNDEN UND
ERWACHSENENDIABETIKERN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Eduard Walthers
aus Coburg

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG
VON TOLBUTAMID UND GLIBENCLAMID
AUF DAS TAGESZEITLICHE VERHALTEN
DER GLUKOSETOLERANZ
BEI STOFFWECHSELGESUNDEN UND
ERWACHSENENDIABETIKERN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Eduard Walthers
aus Coburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Priv.-Doz. Dr. W. Grabner
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling
Tag der mündlichen Prüfung: 21.06.1979

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einleitung	1
Probanden und Methoden	5
Ergebnisse	8
Diskussion	39
Zusammenfassung	51
Tabellen	54
Literatur	70



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546211_0030

Einleitung

Daß verschiedene Organfunktionen rhythmischen Schwankungen unterliegen, gilt als weitgehend gesichert. Über die Ursachen dieses Phänomens ist indessen nur wenig bekannt. Mehrere Arbeitsgruppen konnten nachweisen, daß zu verschiedenen Tageszeiten gemessene Hormonkonzentrationen zum Teil erhebliche Unterschiede aufweisen. Am bekanntesten ist der Tagesrhythmus der Cortisolsekretion mit ihrem Maximum in den Morgenstunden und einer nur geringen Hormonfreisetzung um Mitternacht (33,37,40,45,62).

Auch die Hormone Adrenalin (12,33), Noradrenalin (12,33), Glucagon (22,54), FSH (14), HGH (47,62) und Testosteron (50,60) lassen ein derartiges Verhalten erkennen. Somit lag es nahe, tageszeitliche Schwankungen endokrin gesteuerter Stoffwechselvorgänge auf unterschiedliche Hormonaktivitäten zu beziehen, die ihrerseits der Rhythmik zentralnervöser Triggermechanismen unterliegen.

Daß auch die Glucosetoleranz einer circadianen Rhythmik unterliegt, war bereits in den 20er Jahren vermutet worden (23,26,38,65). Systematische Untersuchun-

gen zur Prüfung dieser Frage wurden jedoch erst im Jahre 1964 durchgeführt. ROBERTS (52) konnte nachweisen, daß eine am Morgen noch völlig normale, nachmittags jedoch deutlich herabgesetzte Glucosetoleranz bei Stoffwechselgesunden auf eine diabetische Stoffwechsellage hinweist. Damit schien die im Sprichwort gegebene Empfehlung "i8 morgens wie ein König, mittags wie ein Edelmann und abends wie ein Bettler" eine experimentelle Bestätigung zu finden.

ROBERTS (52) hatte aufgrund seiner Beobachtungen vorgeschlagen, den zur Diabetesfrühdiagnostik geeigneten oralen Glucosetoleranztest nicht nur am Morgen, sondern auch am Nachmittag durchzuführen. Das gleiche Vorgehen wurde von ihm auch zur Beurteilung der individuell unterschiedlichen Kompen-sationsmöglichkeiten bei Patienten mit bereits am Morgen gestörter Glucosetoleranz vorgeschlagen.

Die in den letzten Jahren von verschiedenen Arbeitsgruppen bei Stoffwechselgesunden vorgelegten Untersuchungen zur circadianen Rhythmik lassen die einheitliche Aussage einer am Abend deutlich herabgesetzten Glucosetoleranz zu (1-3,5,8,10,11,13,18-20,22,24,27-29,33,35,36,39,42,51,52,58,61,63,64,66,68).

Für den Nachweis dieses Phänomens wurden zum Teil sehr unterschiedliche Methoden angewandt. Die Kohlenhydratzufuhr erfolgte entweder in Form intravenöser (28,36,39,66) oder in Form peroraler Glucoseapplikationen (5,8,10,11,20,27-29,42,64,68). Darüber hinaus wurden zu verschiedenen Tageszeiten isokalorische oder chemisch definierte Mahlzeiten verabreicht (1,3,24,33,51,61,63). Andere Arbeitsgruppen stimulierten mit Tolbutamid (2,7,11,51,58) oder mit Glucagon (22,36).

Über die Ursachen der tageszeitlichen Schwankungen der Glucosetoleranz gehen die Auffassungen auseinander. Diskutiert werden die Arbeitshypothesen einer am Abend verminderten Freisetzung von Insulin (1,2,3,11,18,24,29,33,36,51,58,63,66), einer in den Abendstunden quantitativ zwar ausreichenden, jedoch protrahiert einsetzenden Hormonsekretion (11,20,22,29,33,36,42,68) und einer am Abend herabgesetzten peripheren Glucoseutilisation (1,11,33,39,66).

Zudem wäre es denkbar, daß mehrere Faktoren für die circadiane Rhythmik der Glucosetoleranz verantwortlich sind.

Gegenüber Stoffwechselgesunden lassen sich bei kohlenhydratintoleranten Tieren (5), bei Erwachsenenendokrin (11,19,28) und auch bei einer Vielzahl von

Fettsüchtigen (19,27,28,42,51,68) keine eindeutigen Tagesschwankungen in der Glucosetoleranz feststellen.

Wegen der zum Teil noch sehr unterschiedlichen Aussagen zur circadianen Rhythmik der Glucosetoleranz sollten anhand der nachfolgenden Untersuchungen folgende Fragen geprüft werden:

1. Lassen sich bei Stoffwechselgesunden tageszeitliche Schwankungen der Glucosetoleranz und der Insulinsekretion nachweisen?
2. Lassen sich tageszeitliche Schwankungen der Glucosetoleranz auch bei Erwachsenenenddiabetikern mit noch vorhandenen Insulinreserven nachweisen?
3. Läßt sich die zu drei verschiedenen Tageszeiten (morgens, mittags und abends) bei Stoffwechselgesunden und bei Erwachsenenenddiabetikern untersuchte Glucosetoleranz durch eine am Morgen erfolgte Sulphonylharnstoffapplikation (Tolbutamid bzw Glibenclamid) beeinflussen?

Probanden und Methoden

Untersucht wurden zehn Stoffwechselgesunde (mittleres Lebensalter 22 Jahre, mittleres Körpergewicht 66 Kilogramm und mittlere Körpergröße 174 cm) und zehn Erwachsenenenddiabetiker (mittleres Lebensalter 60 Jahre, mittleres Körpergewicht 66 Kilogramm und mittlere Körpergröße 172 cm).

Alle Versuchsteilnehmer nahmen im intraindividuellen Vergleich und in randomisierter Reihenfolge an drei Versuchsserien teil, die im Abstand von mindestens acht Tagen erfolgten.

Verabreicht wurden:

- a) dreimal täglich 400 ml Dextro^{ROGT} (7 Uhr, 12 Uhr, 17 Uhr) plus Placebo (7 Uhr),
- b) dreimal täglich 400 ml Dextro^{ROGT} (7 Uhr, 12 Uhr, 17 Uhr) plus ein Gramm Tolbutamid oral (7 Uhr),
- c) dreimal täglich 400 ml Dextro^{ROGT} (7 Uhr, 12 Uhr, 17 Uhr) plus fünf Milligramm Glibenclamid peroral (7 Uhr).

Blutproben (5 ml Venenblut) zur enzymatischen Glucose- (30,55) und zur radioimmunologischen Insulinbestimmung (34,41,67) wurden zu Beginn sowie 30,60,90 und 120 Minuten nach jeder Dextro^{ROGT}-Applikation entnommen.

Die letzte Nahrungsaufnahme erfolgte bei allen Probanden zwölf Stunden vor Beginn der Kohlenhydratbelastungen. Rauchen und körperliche Aktivität waren den Versuchsteilnehmern am Tage der Untersuchungen untersagt.

Die B-Zellen-Stimulation mit dem Oligosaccharidge-misch wurde gewählt, um modifizierende Einflüsse anderer Nahrungsbestandteile wie Aminosäuren (16,17,21,31) oder Fette (7,48) auf die Glucosetoleranz und die Insulinsekretion zu vermeiden.

Die pro Versuch verabreichte Kohlenhydratmenge, die einem resorbierbaren Glucoseanteil von circa 100 Gramm entspricht, war geeignet, Hungerstoffwechseleffekte zu verhindern.

Statistische Methoden

Zunächst wurde mit dem KOLMOGOROFF-SMIRNOW-Test (53) geprüft, ob die zu den einzelnen Versuchszeitpunkten berechneten Stichproben einer Normalverteilung entsprachen. Da dies ausnahmslos der Fall war, wurde aus den Einzelwerten das arithmetische Mittel berechnet. Der statistische Vergleich der unter den gewählten Versuchsbedingungen erzielten Ergebnisse erfolgte mit dem t-Test (53).

Da durch die alleinige Berücksichtigung der für die verschiedenen Versuchszeitpunkte ermittelten Meßwerte kei-

ne ausreichende Charakterisierung der individuellen Reaktion zu den verschiedenen Tageszeiten erreicht werden kann, wurde durch die Berechnung der Reaktionsflächen für Glucose und Insulin eine genauere und umfassendere Kennzeichnung der individuellen Antwort auf die jeweilige Stimulation erzielt. Bestimmt wurden sowohl die unkorrigierten Reaktionsflächen über der Null-Linie als Basis als auch die korrigierten Reaktionsflächen, die den Flächenanteil zwischen dem jeweiligen Ausgangswert der gemessenen Glucose- und Insulinkonzentrationen zu Beginn der Versuchsserien und dem Kurvenverlauf der beiden Parameter vom Beginn bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes darstellen. Interindividuelle Unterschiede in den Ausgangswerten können bei der Berechnung der korrigierten Reaktionsflächen ausgeglichen werden. Es entfällt damit gleichzeitig die Streuung, die durch die unterschiedlichen individuellen Basalkonzentrationen hervorgerufen wird. Bei negativen Nachschwankungen unter das Ausgangsniveau wurde nur der positive Flächenanteil berücksichtigt. Der negative Anteil war durchweg gering und konnte vernachlässigt werden. Das zu verschiedenen Tageszeiten geprüfte Verhalten der Glucosetoleranz und die simultan gemessene Insulinreaktion wurden mit Hilfe der Varianzanalyse berechnet.

Ergebnisse

Stoffwechselgesunde

1. Glucosetoleranz

1.1. Glycämieverlauf

a) morgens

Der zu Beginn der oralen Glucosebelastung gemessene Blutzuckernüchternwert betrug vor der Placeboapplikation 72.9 mg/100 ml, vor der Tolbutamidgabe 76.3 mg/100 ml und vor der Glibenclamidverabreichung 76.8 mg/100 ml. Statistisch signifikante Unterschiede dieser Messungen konnten nicht nachgewiesen werden ($p > 0.05$). Das Maximum der Glucosekonzentration wurde in allen drei Versuchsserien 30 Minuten nach Dextro^ROGT-Applikation erreicht. Die zu diesem Zeitpunkt ermittelte Glucosekonzentration betrug bei vorausgegangener Placeboapplikation 159.3 mg/100 ml, bei Tolbutamidverabreichung 154.9 mg/100 ml und bei Glibenclamidgabe 167.2 mg/100 ml. Der statistische Vergleich dieser Werte ergab keine signifikanten Unterschiede ($p > 0.05$). Dies gilt auch für die nach 60 Minuten gefundenen Konzentrationen von 119.7 mg/100 ml, 124.9 mg/100 ml und 118.7 mg/100 ml. Die nach 90 Minuten gefundenen Werte von 116.4 mg/100 ml, 105.9 mg/100 ml und 101.3 mg/100 ml waren ebenfalls weitgehend identisch.

Am Ende der ersten Belastung konnten die gut übereinstimmenden Werte von 88.5 mg/100 ml nach Placebo- und Tolbutamidapplikation und von 87.3 mg/100 ml nach Glibenclamidgabe registriert werden ($p > 0.05$).

Wesentliches Merkmal des Glycämieverlaufes war der in allen drei Versuchsserien bereits nach 30 Minuten erreichte Spitzenwert mit nachfolgendem kontinuierlichen Abfall der Glucosekonzentrationen.

b) mittags

Die mittags bestimmte Glucoseausgangskonzentration betrug in der Placeboserie 68.1 mg/100 ml, in der Tolbutamidserie 74.5 mg/100 ml und in der Glibenclamidserie 68.9 mg/100 ml. Statistisch signifikante Unterschiede dieser Konzentrationen konnten nicht nachgewiesen werden ($p > 0.05$). Es kam zwischen der 30. und der 60. Minute bei morgens vorausgegangener Placeboapplikation zu einem deutlich ausgeprägten plateauförmigen Glycämieverlauf. Die zu diesen beiden Zeitpunkten gefundenen Glucosekonzentrationen waren mit 167.5 mg/100 ml und 167.8 mg/100 ml nahezu identisch ($p > 0.05$). Der nach 90 Minuten gefundene Wert von 152.2 mg/100 ml lag deutlich über der zum gleichen Zeitpunkt am Morgen gefundenen Konzentration von 116.4 mg/100 ml ($p < 0.05$).

Dies gilt auch für den statistisch jedoch nicht signifikanten Zwei-Stunden-Wert von 111.1 mg/100 ml gegenüber 88.5 mg/100 ml am Morgen ($p > 0.05$).

Bei morgens vorausgegangener Applikation von Tolbutamid kam es nach der Dextro^ROGT-Verabreichung zu einem maximalen Anstieg auf 157.2 mg/100 ml nach 30 Minuten. Somit ergab sich eine weitgehende Übereinstimmung mit der morgens zum gleichen Zeitpunkt gemessenen Konzentration von 154.9 mg/100 ml ($p > 0.05$). In der Folgezeit fiel die Glucosekonzentration kontinuierlich ab. Die nach 60, 90 und 120 Minuten ermittelten Werte betrugen 135.6 mg/100 ml, 116.9 mg/100 ml und 95.8 mg/100 ml. Beim Vergleich dieser Werte mit den korrespondierenden Versuchszeitpunkten am Morgen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0.05$).

Bei morgens vorausgegangener Glibenclamidapplikation kam es nach der Dextro^ROGT-Gabe nach 30 Minuten zu einem Anstieg der Glucosekonzentration auf den Spitzenwert von 138.9 mg/100 ml. Im Vergleich zum korrespondierenden Morgenwert von 167.2 mg/100 ml war diese Konzentration niedriger ($p < 0.05$). Nach Erreichen des Gipfelwertes fiel die Glucosekonzentration wieder kontinuierlich ab. Der 60-Minuten-Wert betrug 132.7 mg/

100 ml, der 90-Minuten-Wert 99.3 mg/100 ml und der 120-Minuten-Wert 95.6 mg/100 ml. Der statistische Vergleich ergab, daß sich die zu diesen Versuchszeitpunkten ermittelten Werte nicht von denen am Morgen unterschieden ($p > 0.05$). Somit waren die Glycämieverläufe zu beiden Tageszeiten im wesentlichen identisch.

Beim Vergleich der drei Versuchsserien zeigte sich, daß nach morgens vorausgegangener Tolbutamid- und Glibenclamidapplikation nach der zweiten Dextro^ROGT-Gabe signifikant niedrigere Werte gefunden wurden als nach vorausgegangener Placeboverabreichung ($p < 0.05$).

Demgegenüber ergab der statistische Vergleich der Glucosekonzentrationen nach vorausgegangener Tolbutamid- und Glibenclamidgabe keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Belastungen. Dies gilt für alle untersuchten Versuchszeitpunkte ($p > 0.05$). Zudem fiel auf, daß die Glucosekonzentrationen nach der zweiten Belastung unter der Einwirkung der beiden Sulphonylharnstoffe rascher abfielen.

c) abends

Die zu Beginn der dritten B-Zellen-Stimulation gemessenen Ausgangswerte betrugen in der Placeboserie 71.3

mg/100 ml, in der Tolbutamidserie 80.1 mg/100 ml und in der Glibenclamidserie 74.0 mg/100 ml. Statistisch signifikante Unterschiede dieser Konzentrationen lagen nicht vor ($p > 0.05$).

Nach der Verabreichung von Dextro^ROGT kam es bei morgens vorausgegangener Placeboapplikation zu einem Anstieg der Glucosekonzentration auf den Maximalwert von 167.0 mg/100 ml nach 60 Minuten; der 30-Minuten-Wert betrug 155.7 mg/100 ml. Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu den korrespondierend gefundenen Glucosekonzentrationen nach der zweiten Belastung während der Mittagszeit ergaben sich nicht ($p > 0.05$). Der 60-Minuten-Wert von 167.0 mg/100 ml unterschied sich wieder deutlich von dem am Morgen zu diesem Zeitpunkt gefundenen Wert von 119.7 mg/100 ml ($p < 0.05$). Die am Abend nach 90 Minuten gefundene Glucosekonzentration betrug 133.2 mg/100 ml, die nach 120 Minuten registrierte 118.7 mg/100 ml. Diese Glucosekonzentrationen waren, wenn auch statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$), höher als die am Morgen gefundenen Konzentrationen.

Nach morgens vorausgegangener Tolbutamidapplikation wurde die Spitzenkonzentration von 164.2 mg/100 ml bereits nach 30 Minuten erreicht. Signifikante Unter-

schiede gegenüber der ersten und der zweiten B-Zellen-Belastung konnten für diesen Zeitpunkt nicht festgestellt werden ($p > 0.05$). Die in der Folgezeit gefundenen Konzentrationen von 149.7 mg/100 ml nach 60 Minuten, 129.6 mg/100 ml nach 90 Minuten und 118.2 mg/100 ml nach 120 Minuten waren jedoch deutlich höher ($p < 0.05$).

Nach vorausgegangener Glibenclamidgabe wurde der Maximalwert von 154.9 mg/100 ml nach 60 Minuten erreicht, der 30-Minuten-Wert betrug 149.5 mg/100 ml. Die nach einer Stunde gefundene Glucosekonzentration von 154.9 mg/100 ml war im Vergleich zu der am Morgen zum gleichen Zeitpunkt gefundenen von 118.7 mg/100 ml höher ($p < 0.05$). Auch der 90-Minuten-Wert von 143.5 mg/100 ml lag deutlich über dem am Morgen gefundenen von 101.3 mg/100 ml ($p < 0.05$). Dies gilt auch für den nach 120 Minuten gefundenen Wert von 121.2 mg/100 ml ($p < 0.05$). Die am Morgen bei Ende der Belastung gefundene Glucosekonzentration betrug hingegen nur 87.3 mg/100 ml.

Die am Abend nach vorausgegangener Placebo-, Tolbutamid- und Glibenclamidgabe gefundenen Glucosekonzentrationen unterschieden sich zu keinem Versuchszeitpunkt statistisch signifikant ($p > 0.05$).

(Tabelle 1a,b und c sowie Abbildung 1)

1.2. Glucosereaktionsflächen

a) morgens

Die am Morgen für alle drei Versuchsserien bestimmten unkorrigierten Reaktionsflächen waren nahezu gleich. Sie betrugen nach Verabreichung von Dextro^ROGT und Placebo 238.05 Flächeneinheiten (FE), nach der simultanen Zufuhr von Dextro^ROGT und Tolbutamid 234.05 FE und nach Gabe von Dextro^ROGT und Glibenclamid 234.63 FE. Statistisch signifikante Unterschiede lagen nicht vor ($p > 0.05$).

b) mittags

Die mittags gefundenen Reaktionsflächen betrugen nach vorausgegangener Placeboapplikation 288.67 FE, nach Tolbutamidgabe 247.43 FE und nach Glibenclamidverabreichung 226.58 FE. Der Vergleich mit der Placeboseerie ergab für den Tolbutamid- und für den Glibenclamidversuch insgesamt kleinere Reaktionsflächen ($p < 0.05$). Unterschiede zwischen beiden Sulphonylharnstoffserien ergaben sich hingegen nicht ($p > 0.05$).

c) abends

Die am Abend gefundenen unkorrigierten Reaktionsflächen betrugen in der Placeboserie 275.45 FE, in der Tolbutamidserie 271.33 FE und in der Glibenclamidserie 272.75 FE. Signifikante Unterschiede lagen zu dieser Tageszeit nicht mehr vor, vergleicht man jedoch diese Reaktionsflächen mit denen nach der ersten Belastung am Morgen, so lassen sich für alle drei Versuchsserien abends signifikant höhere Werte feststellen ($p < 0.05$). In der Placeboserie waren die Reaktionsflächen bereits mittags deutlich höher ($p < 0.05$).

Die unkorrigierten Reaktionsflächen verhielten sich zu den korrigierten im wesentlichen gleichsinnig.
(Tabelle 2)

2. Insulinsekretion

2.2. Sekretionsdynamik

a) morgens

Die zu Beginn der oralen Glucosebelastung gemessenen Insulinkonzentrationen betrugen vor Verabreichung des Placebopräparates 1.7 $\mu\text{E/ml}$, vor der Tolbutamidapplikation 2.5 $\mu\text{E/ml}$ und vor der Glibenclamidgabe 3.0 $\mu\text{E/ml}$. Statistisch signifikante Unterschiede dieser Basalwerte lagen nicht vor ($p > 0.05$).

Die Sekretionsdynamik war im Falle der Placebo- und Dextro^ROGT-Verabreichung durch einen raschen Anstieg und nachfolgenden kontinuierlichen Wiederabfall gekennzeichnet. Der Maximalwert von 59.1 $\mu\text{E/ml}$ wurde bereits nach 30 Minuten erreicht, die in der Folgezeit registrierten Konzentrationen betrugen 52.6 $\mu\text{E/ml}$ nach 60 Minuten, 36.8 $\mu\text{E/ml}$ nach 90 Minuten und 18.9 $\mu\text{E/ml}$ nach 120 Minuten.

Nach Dextro^ROGT- und Tolbutamidapplikation kam es zu einem vergleichbaren Sekretionsverlauf. Die Spitzenkonzentration von 62.3 $\mu\text{E/ml}$ wurde nach 30 Minuten gemessen. Anschließend fiel der Insulinspiegel auf

44.7 $\mu\text{E/ml}$ nach 60 Minuten, 33.5 $\mu\text{E/ml}$ nach 90 Minuten und 23.5 $\mu\text{E/ml}$ nach 120 Minuten ab.

Die insgesamt höchsten Insulinkonzentrationen wurden nach Verabreichung von Dextro^ROGT und Glibenclamid beobachtet. Der 30- und 60-Minuten-Wert waren mit 88.4 $\mu\text{E/ml}$ und 90.1 $\mu\text{E/ml}$ weitgehend identisch. Der 90-Minuten-Wert betrug 50.3 $\mu\text{E/ml}$, der Zwei-Stunden-Wert 37.9 $\mu\text{E/ml}$. Statistisch signifikante Unterschiede gegenüber der Placebo- und gegenüber der Tolbutamidserie wurden jedoch für keinen Versuchszeitpunkt festgestellt ($p > 0.05$).

b) mittags

Die zu Beginn der zweiten Oligosaccharidbelastung gemessenen Insulinkonzentrationen betrugen bei morgens vorausgegangener Placeboapplikation 1.4 $\mu\text{E/ml}$, nach der morgendlichen Gabe von Tolbutamid 4.4 $\mu\text{E/ml}$ und nach der Gabe von Glibenclamid 4.6 $\mu\text{E/ml}$. Somit waren wieder die Bedingungen der Basalsekretion gegeben.

In allen drei Versuchsserien war die Sekretionsdynamik mit der am Morgen registrierten weitgehend vergleichbar.

Die im Placeboversuch gemessenen Insulinkonzentrationen betrugen 50.2 $\mu\text{E/ml}$ nach 30 Minuten, 51.0 $\mu\text{E/ml}$ nach 60 Minuten, 36.9 $\mu\text{E/ml}$ nach 90 Minuten und 27.0 $\mu\text{E/ml}$ nach 120 Minuten. Statistisch signifikante Unterschiede zu den am Morgen gemessenen Werten ergaben sich nicht ($p > 0.05$).

Die im Tolbutamidversuch nach der zweiten Belastung gefundenen Insulinkonzentrationen waren mit den Morgenwerten weitgehend identisch ($p > 0.05$). Die Spitzenkonzentration nach 30 Minuten betrug 60.8 $\mu\text{E/ml}$, anschließend fiel die Insulinkonzentration auf 46.3 $\mu\text{E/ml}$ nach 60 Minuten, 31.2 $\mu\text{E/ml}$ nach 90 Minuten und 24.9 $\mu\text{E/ml}$ nach 120 Minuten ab.

Bei vorausgegangener Glibenclamidverabreichung wurden die höchsten Insulinkonzentrationen gemessen; nach 30 Minuten 93.9 $\mu\text{E/ml}$, nach 60 Minuten ein Wert von 95.6 $\mu\text{E/ml}$, nach 90 Minuten betrug die Insulinkonzentration 60.2 $\mu\text{E/ml}$, nach 120 Minuten 45.3 $\mu\text{E/ml}$. Jedoch ließen auch diese Werte gegenüber der ersten Belastung am Morgen keine signifikanten Unterschiede erkennen ($p > 0.05$).

c) abenos

Zu Beginn der dritten Belastung wurden wieder basale Konzentrationen gemessen, die in der Placeboserie 3.3 $\mu\text{E/ml}$, in der Tolbutamidserie 2.8 $\mu\text{E/ml}$ und in der Glibenclamidserie 2.6 $\mu\text{E/ml}$ betrugen. Nach der Dextro^ROGT-Zufuhr kam es unter allen drei Versuchsbedingungen zu einem Anstieg der Insulinkonzentrationen mit Spitzenwerten nach 60 Minuten. In der Folgezeit fiel der Hormonspiegel wieder kontinuierlich ab.

Der 30-Minuten-Wert betrug im Placeboversuch 50.1 $\mu\text{E/ml}$, der 60-Minuten-Wert 60.8 $\mu\text{E/ml}$. Anschließend fiel die Insulinkonzentration auf 42.4 $\mu\text{E/ml}$ nach 90 Minuten und 22.4 $\mu\text{E/ml}$ nach 120 Minuten ab. Alle am Abend gefundenen Insulinkonzentrationen ergaben gegenüber der ersten und der zweiten Belastung keine signifikanten Unterschiede ($p > 0.05$).

In der Tolbutamidserie wurde nach 30 Minuten der Wert von 60.5 $\mu\text{E/ml}$, nach 60 Minuten die Konzentration von 60.6 $\mu\text{E/ml}$ erreicht, der 90-Minuten-Wert betrug 39.8 $\mu\text{E/ml}$, der 120-Minuten-Wert 30.3 $\mu\text{E/ml}$. Auch in dieser Versuchsserie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber der ersten und der zweiten Belastung ($p > 0.05$).

In der Glibenclamidserie wurden die höchsten Insulinkonzentrationen erreicht. Der 30-Minuten-Wert betrug 85.0 $\mu\text{E/ml}$, der 60-Minuten-Wert 91.6 $\mu\text{E/ml}$; danach fiel die Insulinkonzentration auf 77.8 $\mu\text{E/ml}$ nach 90 Minuten und 52.3 $\mu\text{E/ml}$ nach 120 Minuten ab.

Statistisch signifikante Unterschiede zu den korrespondierend gemessenen Hormonkonzentrationen der ersten und zweiten Belastung konnten nicht nachgewiesen werden ($p > 0.05$). Der Vergleich mit den abends in der Placebo- und Tolbutamidserie gefundenen Insulinkonzentrationen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p > 0.05$). (Tabelle 3a, b, c und Abbildung 1)

2.2. Insulinreaktionsflächen

a) morgens

Aus der Berechnung der Reaktionsflächen ging hervor, daß das am Morgen gemessene quantitative Ausmaß der Insulinsekretion unter allen drei Versuchsbedingungen weitgehend identisch war ($p > 0.05$). Die unkorrigierten Reaktionsflächen betrugen in der Placeboserie 79.4 Flächeneinheiten (FE), in der Tolbutamidserie 76.8 FE und in der Glibenclamidserie 124.6 Flächeneinheiten. Die Berechnung der korrigierten Reaktionsflächen er-

gab 76.0 FE nach Placebo, 71.8 FE nach Tolbutamid und 118.6 FE nach Glibenclamidapplikation.

b) mittags

Die zweite Belastung ergab in allen drei Versuchen eine Insulinreaktion, die mit der am Morgen weitgehend identisch war. Die unkorrigierten Reaktionsflächen betrugen in der Placeboserie 76.2 Flächeneinheiten, in der Tolbutamidserie 76.5 FE und in der Glibenclamidserie 137.3 FE. Die korrigierten Reaktionsflächen beliefen sich auf 73.4 FE, 67.7 FE und 128.1 Flächeneinheiten.

Gegenüber der Placebo- und der Tolbutamidserie kam es nach der Verabreichung von Glibenclamid zur stärksten Hormonfreisetzung ($p < 0.05$).

c) abends

Auch die am Abend gemessenen Insulinreaktionen waren in allen drei Versuchsserien mit den morgens und mittags gefundenen weitgehend identisch ($p > 0.05$). Die unkorrigierten Reaktionsflächen betrugen im Placeboversuch 83.1 Flächeneinheiten, im Tolbutamidversuch 88.7 FE und im Glibenclamidversuch 140.9 FE.

Die gleichzeitig berechneten korrigierten Reaktionsflächen betrugen 76.5 FE, 83.1 FE und 135.7 FE.

Im Vergleich zur Placebo- und Tolbutamidserie war die abends nach vorausgegangener Glibenclamidverabreichung erreichte Hormonsekretion signifikant stärker ausgeprägt ($p < 0.05$).

Aufgrund der Berechnungen war das quantitative Ausmaß der Insulinsekretion jeweils in jeder der drei Versuchsserien zu allen drei Tageszeiten gleich hoch. Insbesondere wurden abends keine geringeren Insulinreaktionen gefunden als morgens und mittags ($p > 0.05$)! (Tabelle 4)

Der Verlauf der Glucose- und Insulinkonzentrationen bei Stoffwechselgesunden ist in der Abbildung 1 dargestellt (Seite 23).

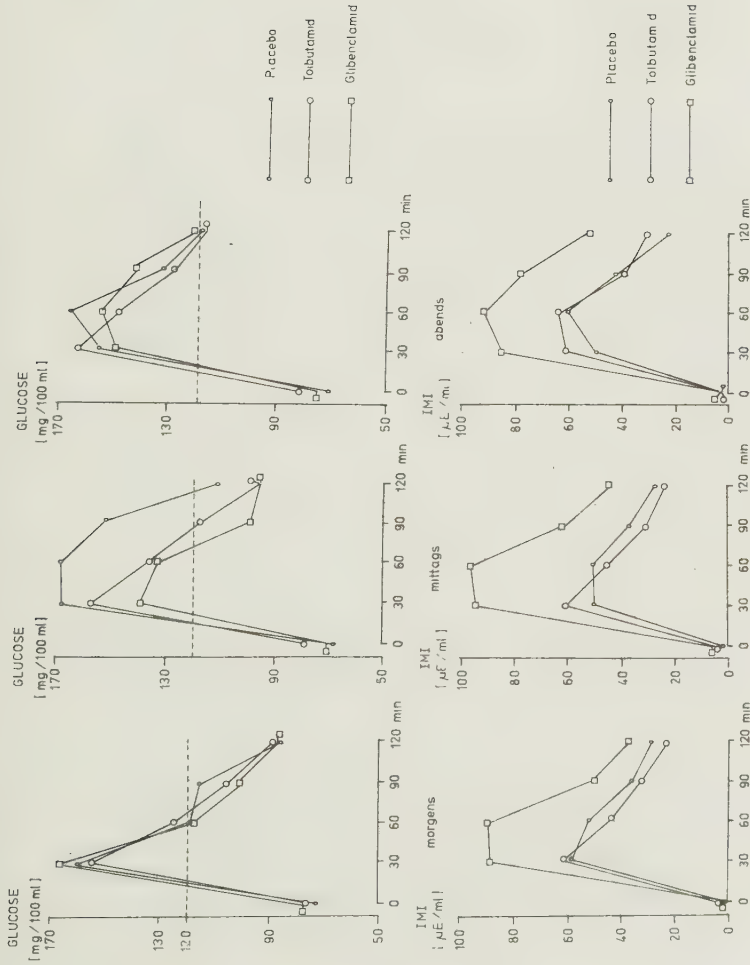


Abb. 1: Serumglucosekonzentrationen (mg/100 ml) und Insulinkonzentrationen (μE/ml) von Stulwechselgesunden (n=10) nach morgendlicher Gabe von Placebo bzw. 1 g Tolbutamid oder 5 mg Glibenclamid und Belastung mit 3 x 400 ml Dextro¹⁰GT.

Erwachsenendiabetiker

1. Glucosetoleranz

1.1. Glycämieverlauf

a) morgens

Die zu Beginn der oralen Glucosebelastung gemessenen basalen Blutzuckerkonzentrationen betrugen vor der Placeboapplikation 183.6 mg/100 ml, vor der Tolbutamidverabreichung 189.9 mg/100 ml und vor der Glibenclamidgabe 172.4 mg/100 ml. Statistisch signifikante Unterschiede waren nicht nachweisbar ($p > 0.05$).

Der Glycämieverlauf der drei Versuchsserien wies das gemeinsame Kriterium des kontinuierlichen Blutzuckeranstiegs auf. Das Maximum der Glucosekonzentration wurde ausnahmslos erst nach 120 Minuten erreicht.

Bei vorausgegangener Dextro^ROGT- und Placeboapplikation betrug der 30-Minuten-Wert 291.8 mg/100 ml, der 60-Minuten-Wert 362.2 mg/100 ml, der 90-Minuten-Wert 410.7 mg/100 ml und der 120-Minuten-Wert 426.1 mg/100 ml.

Nach vorausgegangener Dextro^ROGT- und Tolbutamidverabreichung kam es zu einem weitgehend identischen Glycämieverlauf ($p > 0.05$). Die gemessenen Glucosekonzentrationen betrugen nach 30 Minuten 294.2 mg/100 ml, nach 60 Minuten 378.1 mg/100 ml, nach 90 Minuten 400.1 mg/100 ml und nach 120 Minuten 403.1 mg/100 ml.

Die niedrigsten Konzentrationen wurden nach vorausgegangener Dextro^ROGT- und Glibenclamidgabe gemessen. Sie betrugen nach 30 Minuten 269.9 mg/100 ml, nach 60 Minuten 324.3 mg/100 ml, nach 90 Minuten 349.1 mg/100 ml und nach 120 Minuten 359.7 mg/100 ml.

Der statistische Vergleich der Placebo- und der Tolbutamidserie ergab für keinen Versuchszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede ($p > 0.05$). Beim Vergleich der Glibenclamid- mit der Tolbutamid- und der Placeboserie zeigte sich, daß lediglich die 90 Minuten nach Dextro^ROGT und Glibenclamid gemessene Glucosekonzentration signifikant niedriger war ($p < 0.05$).

b) mittags

Die zu Beginn der zweiten Dextro^ROGT-Belastung gemessenen Glucosekonzentrationen betrugen vor der Place-

boverabreichung 201.7 mg/100 ml, vor der Tolbutamidapplikation 204.5 mg/100 ml und vor der Glibenclamidgabe 166.3 mg/100 ml. Das Maximum der Glucosekonzentration wurde in der Placeboserie nach 90 Minuten, in der Tolbutamidserie bereits nach 60 Minuten und in der Glibenclamidserie erst nach 120 Minuten erreicht. Gegenüber der ersten Belastung am Morgen war der prozentuale Anstieg der Glucosekonzentration unter allen drei Versuchsbedingungen geringer.

Nach vorausgegangener Applikation von Dextro^ROGT und Placebo kam es zu einem Blutzuckeranstieg auf 271.1 mg/100 ml nach 30 Minuten, auf 330.1 mg/100 nach 60 Minuten und auf 346.6 mg/100 ml nach 90 Minuten. Der 120-Minuten-Wert lag mit 338.8 mg/100 ml nur wenig darunter.

Nach vorausgegangener Dextro^ROGT- und Tolbutamidverabreichung stieg die Glucosekonzentration auf 277.8 mg/100 ml nach 30 Minuten und 334.6 mg/100 ml nach 60 Minuten an. Die nach 90 und 120 Minuten gemessenen Glucosekonzentrationen betrugen 326.3 mg/100 ml und 327.1 mg/100 ml. Der Vergleich dieser Konzentrationen mit denen der Placeboserie ergab für keinen Versuchszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede ($p > 0.05$).

Nach vorausgegangener Dextro^ROGT- und Glibenclamid-verabreichung betrugen die Blutzuckerkonzentrationen 226.9 mg/100 ml nach 30 Minuten, 292.7 mg/100 ml nach 60 Minuten, 293.5 mg/100 ml nach 90 Minuten und 294.8 mg/100 ml nach 120 Minuten. Trotz der insgesamt deutlich niedrigeren Glucosekonzentrationen waren gegenüber der Placebo- und der Tolbutamidserie keine statistisch signifikanten Unterschiede nachzuweisen ($p > 0.05$).

Im Vergleich zur ersten Belastung am Morgen war unter allen drei Versuchsbedingungen der Trend zu einer verbesserten Glucosetoleranz festzustellen. Statistisch signifikante Unterschiede konnten hingegen nicht nachgewiesen werden ($p > 0.05$).

c) abends

Die zu Beginn der dritten Dextro^ROGT-Belastung ermittelten Glucosekonzentrationen betrugen vor der Placeboapplikation 164.0 mg/100 ml, vor der Tolbutamidverabreichung 191.3 mg/100 ml und vor der Glibenclamidgabe 173.8 mg/100 ml. Statistisch signifikante Unterschiede waren nicht festzustellen ($p > 0.05$).

Das Maximum der Glucosekonzentration wurde in der Placebo- und in der Tolbutamidserie nach 120 Minuten, in

der Glibenclamidserie nach 90 Minuten registriert.

Die nach vorausgegangener Dextro^ROGT- und Placebogabe ermittelten Glucosekonzentrationen betrugen 246.1 mg/100 ml nach 30 Minuten, 327.3 mg/100 ml nach 60 Minuten, 366.0 mg/100 ml nach 90 Minuten und 390.5 mg/100 ml nach 120 Minuten.

Die zu den gleichen Zeitpunkten im Tolbutamidversuch gefundenen Konzentrationen betrugen 277.1 mg/100 ml, 340.0 mg/100 ml, 370.7 mg/100 ml und 378.9 mg/100 ml. Signifikante Unterschiede gegenüber der Placeboserie konnten für keinen Versuchszeitpunkt nachgewiesen werden ($p > 0.05$).

Die nach vorausgegangener Dextro^ROGT- und Glibenclamidverabreichung gefundenen Glucosekonzentrationen betrugen 255.7 mg/100 ml nach 30 Minuten, 323.8 mg/100 ml nach 60 Minuten, 357.0 mg/100 ml nach 90 Minuten und 344.0 mg/100 ml nach 120 Minuten. Unterschiede gegenüber der Tolbutamid- und der Placeboserie lagen nicht vor ($p > 0.05$).

Die Ergebnisse der dritten Belastung entsprachen somit weitgehend denen der ersten Belastung am Morgen.

(Tabellllen 5a, b, c und Abbildung 2)

1.2. Reaktionsflächen

a) morgens

Die unkorrigierten Reaktionsflächen betrugen im Placeboversuch 684.8 Flächeneinheiten (FE), im Tolbutamidversuch 684.5 FE und im Glibenclamidversuch 604.7 FE. Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden ($p > 0.05$). Die korrigierten Reaktionsflächen betrugen 317.6 FE in der Placebo-, 304.7 FE in der Tolbutamid- und 259.9 FE in der Glibenclamidserie.

b) mittags

Die unkorrigierten Reaktionsflächen betrugen in der Placeboserie 609 FE, in der Tolbutamidserie 602 FE und in der Glibenclamidserie 522 FE. Auch für diese Tageszeit ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen ($p > 0.05$). Dies gilt auch für die korrigierten Reaktionsflächen von 205.6 FE, 193.3 FE und 189.2 FE.

c) abends

Die unkorrigierten Flächenwerte betrugen im Placeboversuch 608.3 Flächeneinheiten, im Tolbutamidversuch

636.5 FE und im Glibenclamidversuch 597.7 FE. Auch zu diesem Zeitpunkt waren keine statistisch signifikanten Unterschiede nachzuweisen ($p > 0.05$). Im gleichen Sinne verhielten sich die korrigierten Reaktionsflächen mit 280.3 FE, 253.9 FE und 250.1 Flächeneinheiten.

Der Vergleich dieser Reaktionsflächen mit den morgens und mittags gefundenen ergab ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0.05$).

(Tabelle 6)

2. Insulinsekretion

2.1. Sekretionsdynamik

a) morgens

Die vor der Verabreichung von Dextro^ROGT und Placebo gemessene Insulinkonzentration betrug 20.0 $\mu\text{E/ml}$. Zu Beginn des Tolbutamidversuchs wurde eine Ausgangskonzentration von 18.7 $\mu\text{E/ml}$, zu Beginn des Glibenclamidversuchs ein Wert von 17.9 $\mu\text{E/ml}$ gemessen. Statistisch signifikante Unterschiede lagen nicht vor ($p > 0.05$).

Nach der Verabreichung von Dextro^ROGT und Placebo kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg der In-

Insulinkonzentration, die mit 101.4 $\mu\text{E/ml}$ am Ende des zweistündigen Versuches ihr Maximum erreichte. Wesentliches Kennzeichen der Sekretionsdynamik war der protrahierte Anstieg des Hormonspiegels. Die Insulinkonzentration betrug nach 30 Minuten 49.3 $\mu\text{E/ml}$, nach 60 Minuten 75.6 $\mu\text{E/ml}$ und nach 90 Minuten 89.7 $\mu\text{E/ml}$.

Nach oraler Gabe von Dextro^ROGT und Tolbutamid kam es ebenfalls zu einem kontinuierlichen Anstieg der Insulinkonzentration. Im Gegensatz zur Placeboserie wurde der Spitzenwert bereits nach 90 Minuten erreicht. Die gefundenen Insulinkonzentrationen betrugen 48.7 $\mu\text{E/ml}$ nach 30 Minuten, 74.1 $\mu\text{E/ml}$ nach 60 Minuten, 100.5 $\mu\text{E/ml}$ nach 90 Minuten und 97.0 $\mu\text{E/ml}$ nach 120 Minuten.

Dextro^ROGT und Glibenclamid bewirkten die am stärksten ausgeprägte Hormonsekretion mit einem Gipfelwert von 135.7 $\mu\text{E/ml}$ nach 120 Minuten. 30 Minuten nach Stimulationsbeginn betrug die Insulinkonzentration 68.0 $\mu\text{E/ml}$, nach 60 Minuten 88.5 $\mu\text{E/ml}$ und nach 90 Minuten 116.1 $\mu\text{E/ml}$.

Trotz der insgesamt höheren Hormonkonzentrationen konnten gegenüber der Placebo- und auch gegenüber der

Tolbutamidserie keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden ($p > 0.05$).

b) mittags

Zu Beginn der zweiten B-Zellenstimulation betrug die Insulinausgangskonzentration bei morgens vorausgegangener Placeboapplikation 29.2 $\mu\text{E/ml}$, bei Tolbutamidverabreichung 44.8 $\mu\text{E/ml}$ und bei Glibenclamidgabe 51.3 $\mu\text{E/ml}$. Der Vergleich dieser Basalwerte mit denen der ersten Belastung ergab für beide Sulphonylharnstoffe signifikant höhere Ausgangskonzentrationen ($p < 0.05$).

In der Placeboserie war die Sekretionsdynamik mit der am Morgen vergleichbar, der Spitzenwert wurde wieder am Ende des zweistündigen Versuches erreicht. Die Insulinkonzentrationen betrugen nach 30 Minuten 60.3 $\mu\text{E/ml}$, nach 60 Minuten 77.8 $\mu\text{E/ml}$, nach 90 Minuten 93.1 $\mu\text{E/ml}$ und nach 120 Minuten 100.8 $\mu\text{E/ml}$.

Im Tolbutamidversuch wurde das Maximum der Hormonsekretion bereits nach 60 Minuten beobachtet, anschließend kam es zu einem allerdings nur sehr gering ausgeprägten Konzentrationsabfall. Die gefundenen Insulinwerte betrugen 74.9 $\mu\text{E/ml}$ nach 30 Minuten, 103.0 $\mu\text{E/}$

ml nach 60 Minuten, 102.9 μ E/ml nach 90 Minuten und 98.3 μ E/ml nach 120 Minuten. Aufgrund der nur geringen Konzentrationsunterschiede ab der 60. Minute ergab sich das Bild einer Sekretionsstarre.

Im Glibenclamidversuch wurden die höchsten Insulinkonzentrationen gemessen. Der Spitzenwert von 129.9 μ E/ml war nach 90 Minuten zu beobachten. 30 Minuten nach Stimulationsbeginn betrug die Hormonkonzentration 106.3 μ E/ml, nach 60 Minuten 107.9 μ E/ml und nach 120 Minuten 122.5 μ E/ml. Die weitgehend identischen Konzentrationen nach 90 und 120 Minuten wiesen wieder auf eine Sekretionsstarre hin. Der statistische Vergleich mit den Insulinkonzentrationen der Tolbutamidserie ergab für keinen Versuchszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede ($p > 0.05$). Der Vergleich mit der Placeboserie zeigte jedoch, daß Ausgangs- und 30-Minuten-Wert signifikant höher waren ($p < 0.05$). Die Stimulationswerte, die im Mittel insgesamt zwar höher waren als nach der ersten Stimulation am Morgen, ergaben jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0.05$).

c) abends

Die zu Beginn der dritten Dextro^ROGT-Belastung gemessenen Insulinkonzentrationen betrugen 26.3 μ E/ml in der Placebo-, 34.8 μ E/ml in der Tolbutamidserie und 39.8 μ E/ml in der Glibenclamidserie. Wie mittags lagen die Ausgangskonzentrationen im Tolbutamid- und Glibenclamidversuch über den basalen am Morgen gemessenen Werten.

Im Placeboversuch stiegen die Insulinkonzentrationen nach 30 Minuten auf 50.3 μ E/ml, nach 60 Minuten auf 75.0 μ E/ml, nach 90 Minuten auf 80.3 μ E/ml und nach zwei Stunden auf 83.8 μ E/ml an. Somit war der Sekretionsverlauf mit dem der ersten und der zweiten Belastung weitgehend identisch.

Bei morgens vorausgegangener Tolbutamidapplikation kam es abends nach Dextro^ROGT-Verabreichung zu einem kontinuierlichen Anstieg der Hormonkonzentration. Der Spitzenwert von 90.3 μ E/ml war erst nach 120 Minuten erreicht, der 30-Minuten-Wert betrug 64.1 μ E/ml, der 60-Minuten-Wert 81.4 μ E/ml und der 90-Minuten-Wert 85.5 μ E/ml.

Bei morgens vorausgegangener Glibenclamidgabe kam es nach der Dextro^ROGT-Applikation zu einem ebenfalls kontinuierlichen Anstieg auf den Maximalwert von 119.6 $\mu\text{E/ml}$ nach 90 Minuten. Nach 30 Minuten betrug die Hormonkonzentration 77.0 $\mu\text{E/ml}$, nach 60 Minuten 111.7 $\mu\text{E/ml}$ und nach 120 Minuten 104.0 $\mu\text{E/ml}$. Die Stimulationswerte der beiden Sulphonylharnstoffbelastungen ergeben im Vergleich zu den morgens und mittags gefundenen Hormonkonzentrationen keine signifikanten Unterschiede ($p > 0.05$). (Tabelle 7a,b und c und Abbildung 2).

2.2 INSULINREAKTIONSFLÄCHEN

a) morgens

Die unkorrigierten Reaktionsflächen betrugen zu Beginn der ersten Belastung am Morgen in der Placeboserie 137.7 Flächeneinheiten (FE), in der Tolbutamidserie 140.6 FE und in der Glibenclamidserie 174.7 FE.

b) mittags

Die größten Reaktionsflächen wurden nach der zweiten Belastung erreicht. Sie betrugen 148.1 FE im Placeboversuch, 176.2 FE im Tolbutamidversuch und 215.5 FE im Glibenclamidversuch.

c) abends

Die für die dritte Belastung berechneten Reaktionsflächen stimmten weitgehend mit denen der ersten Belastung überein. Sie betrugen in der Placeboserie 130.3 FE, in der Tolbutamidserie 146.8 FE und in der Glibenclamidserie 190.1 Flächeneinheiten.

Der statistische Vergleich ergab, daß die mittags im Glibenclamidversuch gefundene Reaktionsfläche signifikant höher war als die zum gleichen Zeitpunkt im Placeboversuch ermittelte ($p < 0.05$).

Die für alle drei Tageszeiten addierte Gesamtreaktion ergab 416.1 FE im Placebo-, 463.6 FE im Tolbutamid- und 580.3 FE im Glibenclamidversuch. Das sekretorische Potential war also nach vorausgegangener Placebo- und Tolbutamidverabreichung weitgehend identisch ($p > 0.05$). Demgegenüber war die in der Glibenclamidserie erreichte Gesamtsekretion signifikant höher ($p < 0.05$).

Die korrigierten Reaktionsflächen für Insulin betrugen 97.7 FE, 108.1 FE und 90.3 Flächeneinheiten in der Placeboserie, 103.7 FE, 138.8 FE und 109.4 FE in

der Tolbutamidserie und 138.9 FE, 179.7 FE und 154.3 FE im Glibenclamidversuch.

Für die Gesamtsekretion ergaben sich Werte von 296.1 FE nach vorausgegangener Placebo-, 351.9 FE nach Tolbutamid- und 472.9 FE nach Glibenclamidapplikation. Der statistische Vergleich dieser Werte entspricht dem der unkorrigierten Reaktionsflächen.

(Tabelle 8)

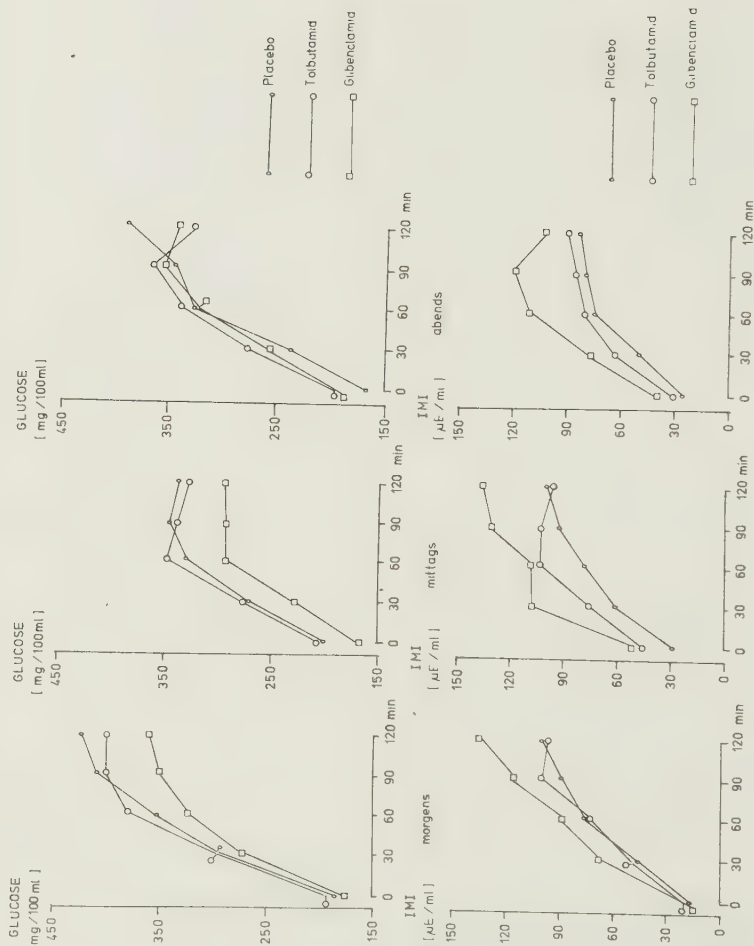


Abb. 2: Serumglucosekonzentrationen (mg/100 ml) und Insulinkonzentrationen (μE/ml) von trachsenendiabetikern (n=10) nach morgendlicher Gabe von Placebo bzw. 1 g Tolbutamid oder 5 mg Glibenclamid und Belastung mit 3 x 400 ml DextroRGGT.

Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, daß die Glucosetoleranz bei Stoffwechselgesunden einer circadianen Rhythmik unterliegt. Kennzeichen dieses Phänomens ist die am Abend deutlich eingeschränkte Verwertung von Kohlenhydraten. Auch eine am Morgen vorausgegangene Sulphonylharnstoffapplikation ist nicht geeignet, die abends verminderte Glucosetoleranz zu bessern.

Über die Ursachen der von verschiedenen Arbeitsgruppen (1-3,5,8,10,11,13,18-20,22,24,27-29,33,35,36,39,42,51,52,58,61,63,64,66,68) beobachteten circadianen Rhythmik der Glucosetoleranz sind die Auffassungen derzeit noch geteilt. Die naheliegende Annahme, daß die B-Zelle am Abend mit einer geringeren Insulinsekretion auf den Glucosereiz antwortet (1-3,11,18,24,29,33,36,51,58,63,66), scheint nicht zuzutreffen. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten nachweisen, daß das quantitative Ausmaß der Hormonfreisetzung abends nicht geringer ist als morgens (11,20,42).

Größere Bedeutung dürfte sekretionsdynamischen Merkmalen zukommen. Während das B-Zellen-Hormon am Morgen

mit einem raschen Anstieg und nachfolgenden Wiederabfall auf den Glucosereiz reagiert, ist die Sekretionsdynamik am Abend mit ihrem protrahierten Verlauf (11, 20, 22, 29, 33, 36, 42, 68) am ehesten mit der von Erwachsenenendiabetikern vergleichbar (44, 56, 57, 67), die ihre Spitzenkonzentrationen zumeist erst zwei Stunden nach oraler Glucoseapplikation erreichen.

Mit einer Vielzahl von Arbeitshypothesen wurde versucht, dieses bei Gesunden auffällige Phänomen zu erklären. Diskutiert werden Aktivitätsänderungen insulinantagonistischer Hormone, darüber hinaus aber auch Schwankungen der peripheren Glucoseutilisation (1, 11, 33, 39, 66).

Schwankungen der Aktivität der Nebennierenrinde dürften für die Erklärung dieser Rhythmik kaum in Betracht kommen. Eine am Abend durch Cortisol induzierte Zunahme der Gluconeogenese ist aufgrund der morgens viel höheren Sekretionsraten des Hormons bedeutungslos (33, 37, 40, 45, 62). Auf der anderen Seite wiesen FAIMAN und MOORHOUSE (13) darauf hin, daß die bei Erwachsenenendiabetikern bereits morgens erhöhten Blutzuckerkonzentrationen durch den

Anstieg des Nebennierenrindenhormons bedingt sein könnten, weil die B-Zelle nicht mit einer quantitativ ausreichenden Insulinsekretion gegensteuern könne. Demgegenüber lassen sich bei Diabetikern nicht selten erhöhte Cortisolkonzentrationen feststellen, die im Verlaufe des Tages persistieren (13). Unter einer solchen Voraussetzung wäre es vorstellbar, daß die bei Diabetikern fehlende circadiane Rhythmik der Glucosetoleranz zumindest teilweise über einen insulinantagonistischen Mechanismus erklärt werden könnte.

Ebenfalls gering scheint die Beeinflussung der circadianen Rhythmik durch die insulinantagonistische Wirkung des Wachstumshormons zu sein. Im Fastenversuch zeigte sich, daß die HGH-Sekretion weder mit dem simultan gemessenen Glucosespiegel noch mit den gleichzeitig bestimmten Konzentrationen des Insulins und der freien Fettsäuren korrelierte (47). Auch der quantitativ nachweisbare Sekretionsgipfel des Wachstumshormons in den Nachtstunden läßt ebenso wenig wie die von verschiedenen Arbeitsgruppen zu verschiedenen Tageszeiten gefundenen gleich hohen HGH-Konzentrationen keinen plausiblen Zusammenhang mit der am Abend verminderten Glucosetoleranz bei Gesunden vermuten (11, 22, 42, 66, 68). Demgegenüber könnte das bei Diabetikern

nicht selten erhöhte Wachstumshormon zur Erklärung der hier aufgehobenen Tagesrhythmik beitragen. BODEN und Mitarbeiter (6) stellten nach intravenöser Glucose- und Tolbutamidgabe im Vergleich zu Stoffwechselgesunden höhere HGH-Sekretionsraten fest. Zudem waren bei den Diabetikern bereits die basalen HGH-Konzentrationen erhöht. Die Beeinträchtigung der Glucosetoleranz durch eine vermehrte Freisetzung von Wachstumshormon läßt sich am besten am Beispiel der Akromegalie belegen (4).

Daß auch Catecholamine aufgrund ihrer blutzuckersteigernden Wirkung den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen können, gilt als gesichert. Ob sie jedoch die beim Gesunden nachweisbare Rhythmik der Glucosetoleranz erklären können, muß in Frage gestellt werden. CARROLL und NESTEL (11) konnten beispielsweise zeigen, daß die Periodizität der Kohlenhydratverwertung nach Blockade der Catecholaminwirkung durch Phen-
tolamin erhalten blieb. Andererseits konnte von PORTE und Mitarbeitern (46) nachgewiesen werden, daß die Glucose- und Tolbutamid-induzierte Insulinsekretion durch Noradrenalin gehemmt werden kann. Wenn man davon ausgehen würde, daß die bei Stoffwechselgesunden am Abend verminderte Glucosetoleranz durch höhere

Catecholaminaktivitäten hervorgerufen wird, wäre es nicht vertretbar, die Ursache nur in einer quantitativ verminderten Insulinsekretion zu suchen. Ob beim Gesunden unter physiologischen Bedingungen ein Einfluß der Catecholamine auf den Sekretionsverlauf des Insulins vorliegt, muß derzeit noch offen bleiben. Darüber hinaus müssen unter Catecholamineinfluß auch periphere Wirkungen in Betracht gezogen werden.

Dem A-Zellen-Hormon Glucagon kommt für die Erklärung der abends verminderten Glucosetoleranz kaum eine Bedeutung zu. HANSEN und JOHANSEN (22) sowie TASAKA und Mitarbeiter (63) fanden über 24 Stunden weitgehend konstant bleibende Hormonkonzentrationen. Demgegenüber stellte MELANI (36) nach intravenöser Stimulation mit Glucagon und Glucose am Nachmittag eine gegenüber morgens herabgesetzte Glucosetoleranz fest.

Neuere Aspekte zum Problem der circadianen Rhythmik der Glucosetoleranz ergeben sich aus den Beobachtungen von SANTEUSANIO und Mitarbeitern (54). Die Autoren konnten beobachten, daß die B-Zelle auf eine Infusion mit L-Arginin am Abend geringer reagiert als morgens. Diskutiert wird ein Einfluß des in den D-Zellen des Pankreas gebildeten Somatostatins (43),

dessen hemmende Wirkung auf die Glucagon- und die Insulinsekretion zugleich nicht nur beim juvenilen Diabetiker (15), sondern auch beim Gesunden festgestellt wurde (25). Daher muß heute auch das Somatostatin den verschiedenen Substanzen zugeordnet werden, die von ihrem Wirkungsmechanismus her die Glucosetoleranz beeinflussen können. Untersuchungen über tageszeitliche Schwankungen der Somatostatinsekretion stehen jedoch bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch aus.

Von Interesse ist auch die Rolle des zyklischen Adenosinmonophosphats als Mediatorsubstanz der Insulinsekretion. MALAISSE und Mitarbeiter (32) wiesen bereits 1967 darauf hin, daß zahlreiche Substanzen, die ihre Wirkung über das Adenylzyklasesystem entfalten, eine Steigerung der Insulinsekretion hervorrufen können. Aus den Untersuchungen von CARROLL und NESTEL (11) geht hervor, daß der 3',5'-cAMP-Phosphodiesterasehemmer Theophyllin, unter dessen Einfluß die Konzentration an intrazellulärem Adenosinmonophosphat erhöht wird, die Insulinsekretion nach vorausgegangener intravenöser Glucoseinfusion am Abend, nicht hingegen am Morgen zu steigern vermag. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse als physiologische Abnahme der intrazellulären Konzentration des sogenannten "second messenger".

Theoretisch müßte also auch die Arbeitshypothese eines am Abend erschöpften Mediatormechanismus, der gegebenenfalls für die abends herabgesetzte Glucosetoleranz mitverantwortlich ist, diskutiert werden. Würde man unterstellen, daß dieser defekte Mechanismus bei Diabetikern bereits am Morgen wirksam ist, könnte das Fehlen der circadianen Rhythmik der Glucosetoleranz bei den Betroffenen auch unter diesem Aspekt interpretiert werden.

Eine entscheidende Untersuchung zur Erklärung der Tagessrhythmik lieferten GIBSON und JARRETT (19). Die Autoren injizierten zu verschiedenen Tageszeiten Insulin in einer Dosierung von 0.1, 0.05 und 0.025 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht. Hierbei zeigte sich, daß die gleiche Insulindosis morgens stärker wirkte als abends. Als Ursache dieser tageszeitlich unterschiedlichen Effektivität mußte eine Abnahme der Insulinempfindlichkeit des Gewebes angenommen werden. Gleichzeitig ging aus diesen Untersuchungen hervor, daß die verminderte Glucosetoleranz am Abend nicht auf einem Mangel an Insulin allein beruhen kann. Somit scheint eher die Arbeitshypothese von der während der Abendzeit protrahiert einsetzenden Insulinsekretion brauchbar zu sein, die zu diesem Zeitpunkt verminderte Glucosetoleranz zu erklären.

Der Faktor der peripheren Insulinresistenz wurde bereits von anderen Arbeitsgruppen erörtert (2,9,19,20,66,68). Dennoch muß weiterhin offen bleiben, ob Muskel- und Fettgewebe selbst eine Rhythmik der Insulinsensitivität aufweisen. NEMETH und Mitarbeiter (39) stellten nach gleicher intravenöser Glucoseapplikation nachmittags geringere Glucoseassimilationsraten fest als morgens. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen von CARROLL und NESTEL (11), MALHERBE (33) sowie WHICHELOW (66) und Mitarbeitern.

Mehrere Faktoren scheinen das Ausmaß der circadianen Rhythmik der Glucosetoleranz mitzubestimmen: sie soll bei älteren gesunden Menschen stärker ausgeprägt sein als bei jüngeren (68), bei Frauen wiederum deutlicher sein als bei Männern (24). Ferner besteht eine positive Korrelation zwischen einer zunehmenden Adipositas und einer Abnahme der circadianen Rhythmik der Glucosetoleranz (19,27,28,42,51,68). Aufgehoben ist die circadiane Rhythmik der Glucosetoleranz hingegen beim kohlenhydratintoleranten Tier (5) sowie beim jugendlichen (11) und beim Erwachsenenenddiabetiker (19,28).

Die Vielzahl der bislang diskutierten Arbeitshypothesen, die die circadiane Rhythmik der Glucosetoleranz bei Gesunden und das Fehlen tageszeitlicher Schwankungen bei Diabetikern erklären könnten, wirft die

Frage auf, welcher Mechanismus letztlich der entscheidende ist. Obwohl verschiedene Argumente sowohl für Störungen im Sekretionsablauf des Insulins als auch für unterschiedliche periphere Utilisationsraten der Glucose sprechen, muß es derzeit noch offen bleiben, welche die eigentlichen Ursachen dieses Phänomens sind.

Weiterführenden Untersuchungen muß es vorbehalten bleiben, die Vielfalt der noch offenen Detailfragen zu klären.

Auch die beim Erwachsenenenddiabetiker mit noch vorhandenen Insulinreserven dreimal täglich nach oraler Applikation des Oligosaccharidgemisches Dextro^{ROGT} geprüfte Glucosetoleranz läßt aufgrund der statistischen Auswertung die Schlußfolgerung zu, daß bei Diabetikern keine tageszeitlichen Schwankungen der Glucosetoleranz vorliegen. Auch das Ausmaß der freigesetzten Insulinmengen war zu allen drei Tageszeiten gleich groß. Die bereits am Morgen gestörte Glucoseverwertung ließ während der Abendstunden keine weitere Verschlechterung erkennen. Zudem konnte den Untersuchungen entnommen werden, daß auch die am Morgen verabreichte Tolbutamidmenge von einem Gramm die Glucosetoleranz unter den gewählten Versuchsbedingungen

während der Morgenzeit nicht verbessern konnte. Das Gleiche gilt für die morgens applizierte Glibenclamidmenge von fünf Milligramm. Die bei den Kranken in den Abenstunden registrierten Glucose- und Insulinkonzentrationen wiesen darauf hin, daß die bei Diabetikern bereits am Morgen verminderte Glucosetoleranz während der Abendstunden nicht noch weiter herabgesetzt wurde.

Die bei Gesunden erst am Abend veränderte Sekretionsdynamik des B-Zellen-Hormons Insulin war bei den Zuckerkranken bereits am Morgen nachweisbar. Bei den Untersuchungen an Diabetikern fiel auf, daß die schon morgens gestörte Glucosetoleranz trotz der Verabreichung der Sulphonylharnstoffe Tolbutamid und Glibenclamid nicht gebessert werden konnte.

Hieraus läßt sich die interessante Schlußfolgerung ableiten, daß Diabetiker mit noch vorhandenen Insulinreserven und aufgehobener Rhythmik der circadianen Glucosetoleranz auf ein hohes Kohlenhydratangebot morgens und abends mit der gleichen Hormonfreisetzung reagieren wie bei zusätzlicher Stimulation mit einem Sulphonylharnstoff.

Daher muß angenommen werden, daß die neueren Sulphonylharnstoffe wie Glibornurid, Glisoxepid und Glipizid,

die in ihrer Wirkung mit dem Tolbutamid vergleichbar sind, keine Ausnahme darstellen. Ein geringer zusätzlicher Effekt kann aufgrund der Untersuchungen allenfalls dem stärker wirksamen Sulphonylharnstoff Glibenclamid zugesprochen werden. Dennoch ist auch dessen Wirkung bei hohem Kohlenhydratangebot keine wesentlich stärkere.

Diese Beobachtungen bedeuten für die therapeutische Praxis, daß eine Sulphonylharnstoffbehandlung allenfalls dann einen Sinn haben kann, wenn der Glucose-reiz pro Mahlzeit ein möglichst geringer ist. Höhere Angebote an Glucose scheinen die β -Zelle bereits so intensiv zu stimulieren, daß die zusätzliche Verabreichung von Sulphonylharnstoffen bei Patienten mit noch vorhandenem sekretorischen Restpotential keine weitere Steigerung der Insulinsekretion herbeizuführen vermag.

Die bei Stoffwechselgesunden am Abend verminderte Glucosetoleranz, die am ehesten mit der protrahiert einsetzenden Insulinsekretion zu dieser Tageszeit erklärt werden kann, bedeutet, Kohlenhydratstoßangebote während der Abendstunden zu vermeiden, besonders dann, wenn eine Prädisposition für einen Diabetes mellitus

vorliegt.

Dosis-Wirkungs-Untersuchungen müßte es vorbehalten bleiben zu klären, ob die circadiane Rhythmik der Glucosetoleranz bei intakter B-Zellen-Funktion auch noch bei geringeren als den gewählten Glucosebelastungen erhalten bleibt.

Zusammenfassung

Die bei Stoffwechselgesunden und Erwachsenenenddiabetikern durchgeführten Untersuchungen zur circadianen Rhythmik der Glucosetoleranz lassen folgende Aussagen zu:

1. Bei Stoffwechselgesunden ist eine circadiane Rhythmik der Glucosetoleranz nachweisbar. Kennzeichen dieses Phänomens ist eine in den Abendstunden herabgesetzte Glucoseverwertung.
2. Als Ursache dieser Biorhythmik müssen tageszeitliche Veränderungen in der peripheren Glucoseutilisation und im Ablauf der Insulinsekretion diskutiert werden.
3. Das B-Zellenhormon wird abends langsamer freigesetzt als morgens. Die quantitative Reaktion auf den Glycämiereiz läßt hingegen keine tageszeitlichen Unterschiede erkennen.
4. Das Phänomen der circadianen Rhythmik ist bei Gesunden auch nach der morgendlichen Verabreichung von Sulphonylharnstoffen nachweisbar.

5. Aus der bei Stoffwechselgesunden in den Nachmit- tag- und Abendstunden verminderten Glucosetoleranz ergibt sich die Konsequenz der bedarfsadaptierten Nahrungszufuhr, die jedes Kohlenhydratstoßangebot am Abend meiden sollte. Dies gilt in besonderem Maße bei Prädisposition zum Diabetes mellitus.
6. Bei Erwachsenenendiatetikern mit noch vorhandenen Insulinreserven läßt sich unter den gewählten Versuchsbedingungen einer dreimaligen Glucosebe- lastung mit Dextro^ROGT keine circadiane Rhythmik der Glucosetoleranz feststellen.
7. Die bei Erwachsenenendiatetikern bereits am Morgen gestörte Glucosetoleranz bleibt im Verlaufe eines Tages weitgehend unverändert. Eine zunehmende Ver- schlechterung läßt sich nicht nachweisen.
8. Beim Erwachsenenendiatetiker läßt auch das Sekre- tionsverhalten des Insulins keine tageszeitlichen Schwankungen erkennen.
9. Die Ursachen der fehlenden circadianen Rhythmik der Glucosetoleranz beim Erwachsenenendiatetiker sind noch unbekannt.

10. Die morgendliche orale Applikation von Sulphonylharnstoffen hat auf das tageszeitliche Verhalten der Glucosetoleranz und der Insulinsekretion nur einen geringen Einfluß. Eine circadiane Rhythmik mit morgens verbesserter Kohlenhydratverwertung läßt sich dadurch nicht erreichen.
11. Die insulinfreisetzende Wirkung des Sulphonylharnstoffs Glibenclamid war insgesamt stärker ausgeprägt als die von Tolbutamid.
12. Für Erwachsenenenddiabetiker ergibt sich aus diesen Beobachtungen die berechtigte Forderung von vielen kleineren, möglichst gleichmäßig über den Tag verteilten Mahlzeiten, da bei diesen Kranken mit noch vorhandenen Insulinreserven die zusätzliche Applikation eines Sulphonylharnstoffs bei Kohlenhydratstoßangeboten zu keiner Verbesserung der Glucosetoleranz führen kann.

Tabelle 1a

Serumglucosekonzentrationen (mg/100 ml) von Stoffwechsel-
gesunden (n=10) bei morgendlicher Gabe von Placebo und
Belastung mit 3 x 400 ml Dextro^ROGT.

morgens					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	72.9	159.3	119.7	116.4	88.5
s	12.9	45.7	33.2	44.3	31.3
mittags					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	68.1	167.5	167.8	152.3	111.1
s	17.4	24.1	56.6	92.5	34.2
abends					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	71.3	155.7	167.0	133.2	115.7
s	17.2	49.4	55.6	48.3	31.6

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = einfache Standardabweichung

Tabelle 1b

Serumglucosekonzentrationen (mg/100 ml) von Stoffwechsel-
gesunden nach morgendlicher Gabe von 1 g Tolbutamid und
Belastung mit 3 x 400 ml Dextro^ROGT.

	morgens				
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	76.3	154.9	124.9	105.9	88.5
s	7.9	17.0	13.5	13.4	11.0
	mittags				
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	74.5	157.2	135.6	116.9	95.8
s	6.0	16.5	13.2	12.9	21.3
	abends				
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	80.1	164.2	149.7	129.6	118.2
s	7.3	18.3	19.3	21.0	22.0

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = einfache Standardabweichung

Tabelle 1c

Serumglucosekonzentrationen (mg/100 ml) von Stoffwechsel-
gesunden nach morgendlicher Gabe von 5 mg Glibenclamid
und Belastung mit 3 x 400 ml Dextro^ROGT.

morgens					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	76.8	167.2	118.7	101.3	87.3
s	18.4	53.0	29.2	31.9	23.4
mittags					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	68.9	138.9	132.7	99.3	95.6
s	8.2	40.1	65.5	45.7	39.7
abends					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	74.0	149.5	154.9	143.5	121.2
s	11.9	41.2	58.2	53.0	41.0

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = einfache Standardabweichung

Tabelle 2

Glucose-Reaktionsflächen (FE) von Stoffwechselgesunden
(n=10) bei Belastung mit 3 x 400 ml Dextro^ROGT und
morgendlicher Verabreichung von Placebo bzw. 1 g Tol-
butamid oder 5 mg Glibenclamid

	morgens		
	Placebo	Tolbutamid	Glibenclamid
$\bar{x}$	238.1	234.1	234.6
s	50.8	24.7	57.9
$\bar{x}_{\text{korr.}}$	92.3	81.5	81.0

	mittags		
	Placebo	Tolbutamid	Glibenclamid
$\bar{x}$	288.6	247.4	226.6
s	87.1	24.9	75.4
$\bar{x}_{\text{korr.}}$	152.4	98.4	88.8

	abends		
	Placebo	Tolbutamid	Glibenclamid
$\bar{x}$	275.5	271.3	272.8
s	74.6	32.3	84.2
$\bar{x}_{\text{korr.}}$	132.9	111.1	124.8

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel der unkorrigierten Reaktionsflächen

s = einfache Standardabweichung

$\bar{x}_{\text{korr.}}$ = arithmetisches Mittel der korrigierten Reaktions-
flächen

Tabelle 3a

Seruminsulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von Stoffwechsel-
gesunden nach morgendlicher Gabe von Placebo und Belastung
mit 3 x 400 ml Dextro^ROGT.

morgens					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	1.7	59.1	52.6	36.8	19.9
s	2.1	27.3	27.1	19.8	11.2
mittags					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	1.4	50.2	51.0	36.9	27.0
s	3.8	21.9	26.7	30.4	23.8
abends					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	3.3	50.1	60.8	42.4	22.4
s	3.9	21.6	32.2	33.1	11.0

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = einfache Standardabweichung

Tabelle 3b

Seruminsulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von Stoffwechsel-
gesunden nach morgendlicher Gabe von 1 g Tolbutamid und
Belastung mit 3 x 400 ml Dextro^ROGT.

morgens					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	2.5	62.3	44.7	33.5	23.5
s	2.7	24.3	18.8	14.7	8.9
mittags					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	4.4	60.8	46.3	31.2	24.9
s	3.4	21.5	14.8	12.8	9.2
abends					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	2.8	60.5	60.6	39.8	30.3
s	2.2	23.7	24.3	15.3	13.6

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = einfache Standardabweichung

Tabelle 3c

Seruminsulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von Stoffwechsel-
gesunden nach morgendlicher Gabe von 5 mg Glibenclamid
und Belastung mit 3 x 400 ml Dextro^ROGT.

morgens					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	3.0	88.4	90.1	50.3	37.9
s	3.2	41.0	46.2	20.5	16.8
mittags					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	4.6	93.9	95.6	60.2	45.3
s	3.8	50.7	42.8	28.1	25.0
abends					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	2.6	85.0	91.6	77.8	52.3
s	3.4	49.6	47.1	38.4	28.5

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = einfache Standardabweichung

Tabelle 4

Insulinreaktionsflächen (FE) von Stoffwechselgesunden (n=10) bei Belastung mit 3 x 400 ml Dextro^ROGT und morgendlicher Verabreichung von Placebo bzw. 1 g Tolbutamid oder 5 mg Glibenclamid.

morgens

	Placebo	Tolbutamid	Glibenclamid
$\bar{x}$	79.4	76.8	124.6
s	30.7	29.0	47.8
$\bar{x}_{\text{korr.}}$	76.0	71.8	118.6

mittags

	Placebo	Tolbutamid	Glibenclamid
$\bar{x}$	76.2	76.5	137.3
s	30.5	24.5	55.3
$\bar{x}_{\text{korr.}}$	73.4	67.7	128.1

abends

	Placebo	Tolbutamid	Glibenclamid
$\bar{x}$	83.1	88.7	140.9
s	35.1	32.5	63.4
$\bar{x}_{\text{korr.}}$	76.5	83.1	135.7

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel der unkorrigierten Reaktionsflächen

s = einfache Standardabweichung

$\bar{x}_{\text{korr.}}$ = arithmetisches Mittel der korrigierten Reaktionsflächen

Tabelle 5a

Serumglucosekonzentrationen (mg/100 ml) von Erwachsenen-diabetikern (n=10) bei Belastung mit 3 x 400 ml Dextro^R OGT und morgendlicher Verabreichung von Placebo.

	morgens				
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	183.6	291.8	362.2	410.7	426.1
s	48.5	46.8	69.6	71.2	85.6
	mittags				
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	201.7	271.1	330.1	346.6	338.8
s	98.0	89.7	93.7	89.1	91.6
	abends				
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	164.0	246.1	327.3	366.0	390.5
s	74.0	76.4	77.9	62.7	67.4

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = einfache Standardabweichung

Tabelle 5b

Serumglucosekonzentrationen (mg/100 ml) von Erwachsenen-diabetikern (n=10) bei Belastung mit 3 x 400 ml Dextro^R OGT und morgendlicher Verabreichung von 1 g Tolbutamid.

	morgens				
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	189.9	294.2	378.1	400.1	403.1
s	52.0	67.3	77.3	82.3	78.3
	mittags				
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	204.5	277.8	334.6	326.3	327.1
s	119.7	115.9	126.0	127.7	104.4
	abends				
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	191.3	277.1	340.0	370.7	378.9
s	89.3	97.1	91.1	85.5	70.4

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = einfache Standardabweichung

Tabelle 5c

Serumglucosekonzentrationen (mg/100 ml) von Erwachsenen-diabetikern (n=10) bei Belastung mit 3 x 400 ml Dextro^R OGT und morgendlicher Verabreichung von 5 mg Glibenclamid.

morgens					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	172.4	269.9	324.3	349.1	359.7
s	41.4	47.5	58.1	79.8	98.5
mittags					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	166.3	226.9	292.7	293.5	294.8
s	97.3	82.5	88.0	96.5	97.7
abends					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	173.8	255.7	323.8	357.0	344.0
s	78.6	71.1	66.0	74.3	87.6

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = einfache Standardabweichung

Tabelle 6

Glucosereaktionsflächen (FE) von Erwachsenenenddiabetikern (n=10) bei Belastung mit 3 x 400 ml Dextro^ROGT und morgendlicher Verabreichung von Placebo bzw. 1 g Tolbutamid oder 5 mg Glibenclamid.

	morgens		
	Placebo	Tolbutamid	Glibenclamid
$\bar{x}$	684.8	684.5	604.7
s	146.5	145.8	108.3
$\bar{x}_{\text{korrr.}}$	317.6	304.7	259.9
	mittags		
	Placebo	Tolbutamid	Glibenclamid
$\bar{x}$	609.0	602.3	521.8
s	225.0	211.8	171.7
$\bar{x}_{\text{korrr.}}$	205.6	193.3	189.2
	abends		
	Placebo	Tolbutamid	Glibenclamid
$\bar{x}$	608.3	636.5	597.7
s	175.1	163.9	133.5
$\bar{x}_{\text{korrr.}}$	280.3	253.9	250.1
$\bar{x}$	= arithmetisches Mittel der unkorrigierten Reaktionsflächen		
s	= einfache Standardabweichung		
$\bar{x}_{\text{korrr.}}$	= arithmetisches Mittel der korrigierten Reaktionsflächen		

Tabelle 7a

Seruminsulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von Erwachsenen-diabetikern ($n=10$) bei Belastung mit $3 \times 400 \text{ ml}$ Dextro^ROGT und morgendlicher Verabreichung von Placebo.

morgens					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	20.0	49.3	75.6	89.7	101.4
s	9.8	34.5	55.4	76.0	78.5
mittags					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	29.2	60.3	77.8	93.1	100.8
s	13.9	36.6	44.4	56.1	73.0
abends					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	26.3	50.3	75.0	80.3	83.8
s	11.0	20.3	46.2	47.0	42.9

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = einfache Standardabweichung

Tabelle 7b

Seruminsulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von Erwachsenen-diabetikern ($n=10$) bei Belastung mit $3 \times 400 \text{ ml}$ Dextro^ROGT und morgendlicher Verabreichung von 1g Tolbutamid.

morgens					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	18.7	48.7	74.1	100.5	97.0
s	10.6	23.6	45.9	78.4	54.8
mittags					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	44.8	74.9	103.0	102.9	98.3
s	26.1	47.2	62.3	57.2	68.9
abends					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	34.8	64.1	81.4	85.5	90.3
s	14.2	37.6	44.4	26.3	57.0

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = einfache Standardabweichung

Tabelle 7c

Seruminsulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von Erwachsenen-diabetikern ($n=10$) bei Belastung mit $3 \times 400 \text{ ml}$ Dextro^ROGT und morgendlicher Verabreichung von 5 mg Glibenclamid.

morgens					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	17.9	68.0	89.5	116.1	135.7
s	7.7	70.7	78.4	103.5	123.9
mittags					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	51.3	106.3	107.9	129.9	122.5
s	29.9	68.6	72.7	104.2	88.0
abends					
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$\bar{x}$	39.8	77.0	111.7	119.6	104.0
s	16.8	43.0	78.4	88.7	72.9

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

s = einfache Standardabweichung

Tabelle 8

Insulinreaktionsflächen (FE) von Erwachsenenendiatetikern (n=10) bei Belastung mit 3 x 400 ml Dextro^{ROGT} und morgendlicher Verabreichung von Placebo bzw. 1 g Tolbutamid oder 5 mg Glibenclamid.

	morgens		
	Placebo	Tolbutamid	Glibenclamid
$\bar{x}$	137.7	140.6	174.7
s	114.8	104.1	104.1
$\bar{x}_{\text{korr.}}$	97.7	103.7	138.9

	mittags		
	Placebo	Tolbutamid	Glibenclamid
$\bar{x}$	148.1	176.2	215.5
s	103.6	80.0	99.5
$\bar{x}_{\text{korr.}}$	108.1	138.8	179.7

	abends		
	Placebo	Tolbutamid	Glibenclamid
$\bar{x}$	130.3	146.8	190.1
s	87.2	107.5	109.9
$\bar{x}_{\text{korr.}}$	90.3	109.4	154.3

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel der unkorrigierten Reaktionsflächen

s = einfache Standardabweichung

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel der korrigierten Reaktionsflächen

Literatur

1. Abrams, R.L., G.M. Cerchio, A.L. Graber:
Circadian variation of intravenous glucose tolerance in man.
Diabetes 17, 314 (1968)
2. Baker, I.A., R.J. Jarrett:
Diurnal variation in the blood sugar and plasma insulin response to tolbutamide.
Lancet III, 945 -948 (1972)
3. Barter, P.J., K.F. Carroll, P.J. Nestel:
Diurnal fluctuations in triglyceride, free fatty acids and insulin during sucrose consumption and insulin infusion in man.
J. Clin. Invest. 50, 683 - 691 (1971)
4. Beck, P., D.S. Schalch, M.L. Parker, D.M. Kipnis, W.H. Daughaday:
Correlative studies of growth hormone and insulin plasma concentrations with metabolic abnormalities in acromegaly.
J. Lab. & Clin. Med. 66, 366 - 379 (1965)
5. Ben-Dyke, R.:
Diurnal variation of oral glucose tolerance in volunteers and laboratory animals.
Diabetologia 7, 156 - 159 (1971)
6. Boden, G., J.S. Soeldner, R.E. Gleason, A. Marble:
Elevated serum human growth hormone and decreased serum insulin in prediabetic males after intravenous tolbutamide and glucose.
J. Clin. Invest. 47, 729 - 739 (1968)

7. Böttger, I., R. Dobbs, G.R. Faloona, R.H. Unger:
The effects of triglyceride absorption upon glucagon, insulin, and gut glucagon-like immunoreactivity.
J. Clin. Invest. 52, 2532 - 2541 (1973)
8. Bowen, A.J., R.L. Reeves:
Diurnal variation in glucose tolerance.
Arch. Int. Med. 119 261 - 264 (1967)
9. Butterfield, J.H., M.E. Abrams, D.J.B.St. John, M.J. Whichelow:
The intravenous glucose tolerance test: peripheral disposal of the glucose load in controls and diabetics.
Metabolism 16, 19 - 34 (1967)
10. Campbell, I.T., R.J. Jarrett, H. Keen:
Diurnal and seasonal variation in oral glucose tolerance: studies in the antarctic.
Diabetologia 11, 139 - 145 (1975)
11. Carroll, K.F., P.J. Nestel:
Diurnal variation in glucose tolerance and insulin secretion in man.
Diabetes 22, 333 - 346 (1973)
12. Cession-Fossion, A., R. Vandermeulen, P. Lefebvre, J.J. Legros:
Variations nycthémérales de la catecholaminémie chez l'homme normal au repos.
Revue Med. de Liège 22, 285 - 286 (1967)

13. Faiman, C., J.A. Moorhouse:
Diurnal variation in the levels of glucose and related substances in healthy and diabetic subjects during starvation.
Clin. Sci. 32, 111 - 126 (1967)
14. Faiman, C., R.J. Ryan:
Diurnal cycle in serum concentrations of follicle stimulating hormone in man.
Nature 215, 857 (1967)
15. Felig, Ph., J. Wahren:
Somatostatin and diabetes: suppression of glucose absorption rather than stimulation of glucose disposal.
Metabolism 25, 1509 - 1511 (1976)
16. Floyd, J.C., S.S. Fajans, J.W. Conn, R.F. Knopf, J. Rull:
Insulin secretion in response to protein ingestion.
J. Clin. Invest. 45, 1479 - 1486 (1966)
17. Floyd, J.C., S.S. Fajans, J.W. Conn, R.F. Knopf, J. Rull:
Stimulation of insulin secretion by amino acids.
J. Clin. Invest. 45, 1487 - 1502 (1966)
18. Freinkel, N., M. Mager, L. Vinnick:
Cyclicality in the interrelationships between plasma insulin and glucose during starvation in normal young men.
J. Lab. Clin. Med. 71, 171 - 178 (1968)

19. Gibson, T., R.J. Jarrett:
Diurnal variation in insulin sensitivity.
Lancet II, 947 - 948 (1972)
20. Grabner, W., F. Matzkies, H. Prestele, A. Rose,
U. Daniel, J. Philipp, K. Fischer:
Untersuchungen zur circadianen Rhythmik der Glu-
kose toleranz.
Klin. Wschr. 53, 773 - 778 (1975)
21. Grün, F.:
Über die Beeinflussung des Kohlenhydratstoff-
wechsels durch Aminosäuren.
Ärzt. Wschr. 5, 827 - 831 (1950)
22. Hansen, A.P., K. Johansen:
Diurnal patterns of bloodglucose, serum free fatty
acids, insulin, glucagon and growth hormone in
normals and juvenile diabetics.
Diabetologia 6, 27 - 33 (1970)
23. Hatlehol, R.:
Blood sugar studies. Section III.: Paradoxal rise
of the blood sugar concentration in diabetes mel-
litus.
Acta Med. Scand. Suppl. 8, 211 - 260 (1924)
24. Hautecouverture, H., G. Slama, R. Assan, G. Tcho-
broutsky:
Sex related diurnal variations in venous blood
glucose and plasma insulin levels.
Diabetologia 10, 725 - 730 (1974)

25. Hellmann, B., A. Lernmark:
A possible role of the pancreatic α_1 - and α_2 -cells as local regulators of insulin secretion.
In: The structure and metabolism of the pancreatic islets. Falkmer, S., B. Hellmann and I.B. Täljedal, Editors. Pergamon Press, Oxford 453 - 462 (1969)
26. Hopman, R.:
Insulinbehandlung unter Berücksichtigung des 24-Stunden-Rhythmus des Diabetes mellitus.
Acta Med. Scand. Suppl. 108, 143 - 155 (1939)
27. Jarrett, R.J., H. Keen:
Diurnal variation of oral glucose tolerance: a possible pointer to the evolution of diabetes mellitus.
Brit. Med. J. II, 341 - 344 (1969)
28. Jarrett, R.J., H. Keen:
Further observations on the diurnal variation in oral glucose tolerance.
Brit. Med. J. IV, 334 - 337 (1970)
29. Jarrett, R.J., I.A. Baker, H. Keen, N.W. Oakley:
Diurnal variation in oral glucose tolerance: blood sugar and plasma insulin levels morning, afternoon and evening.
Brit. Med. J. I, 199 - 201 (1972)

30. Keston, A.:
Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose (abstract of papers).
Bulletin of the 129th general meeting of the American Chem. Soc., Washington 1956, 69c
31. Landgraf, R., M.M.C. Landgraf-Leurs, R. Hörl:
L-Leucine and L-Phenylalanine induced release and the influence of D-glucose.
Diabetologia 10, 415 - 420 (1974)
32. Malaisse, W.J., Malaisse-Lagae, F., D. Mayhew:
A possible role for the adenylycyclase system in insulin secretion.
J. Clin. Invest. 46, 1724 - 1734 (1967)
33. Malherbe, C., M. de Gasparo, R. Hertogh, H. Hoet:
Circadian variations in blood sugar and plasma insulin levels in man.
Diabetologia 5, 397 - 404 (1969)
34. Meade, R.C., H.M. Klitgaard:
A simplified method for immuno-assay of human serum insulin.
J. nucl. Med. 3 (1962), 407 - 416
35. Melani, F., J. Lawecki, K.M. Bartelt, E.F. Pfeiffer:
Insulinspiegel bei Stoffwechselgesunden, Fettleibigen und adipösen Diabetikern nach intravenöser Gabe von Glucose, Tolbutamid und Glucagon.
Diabetologia 3, 422 - 427 (1967)

36. Melani, F., A. Verillo, M. Marasco, A. Rivellese, J. Osorio, M.G. Bertolini:
Diurnal variation in blood sugar and serum insulin in response to glucose and/or glucagon in healthy subjects.
Horm. Metab. Res. 8, 85 - 88 (1976)
37. Migeon, C.J., F.H. Tyler, J.P. Mahoney, A.A. Florentin, H. Castle, E.L. Bliss, L.T. Samuels:
The diurnal variation of plasma levels and urinary excretion of 17-Hydroxysteroids in normal subjects, night workers and blind subjects.
J. Clin. Endocrin. & Metab. 16, 622 - 633 (1956)
38. Möllerström, J.:
Der Einfluß der Erkenntnisse des Leberrhythmus auf unsere Anschauungen über Diabetestherapie.
Acta Med. Scand. Suppl. 108, 156 - 165 (1939)
39. Nemeth, S., M. Vigas, L. Macho, R. Stukovsky:
Diurnal variations of the disappearing rate of glucose from the blood of healthy subjects as revealed by intravenous glucose tolerance test.
Diabetologia 6, 641 (1970)
40. Nichols, C.T., F.H. Tyler:
Diurnal variation in adrenal cortical function.
Ann. Rev. Med. 18, 313 - 324 (1967)
41. Niemann, E.:
Arbeitsanleitung zum Radioimmunbesteck Insulin der Farbwerke Hoechst AG.
Radiochemisches Laboratorium (1970)

42. Oakley, N.W., D. Monier, V. Wynn:
Diurnal variation in oral glucose tolerance, insulin and growth hormone.
Diabetologia 9, 235 - 238 (1973)
43. Orci, L., D. Baetens, M.P. Dubois, C. Rufener:
Evidence for the D-cell of the pancreas secreting somatostatin.
Horm. Metab. Res. 7, 400 - 402 (1975)
44. Perley, M., D.M. Kipnis:
Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and non-diabetic subjects.
Diabetes 15, 867 - 874 (1966)
45. Peterson, R.E.:
Plasma corticosterone and hydrocortisone levels in man.
J. Clin. Endocrin. & Metab. 17,II, 1150 - 1157 (1957)
46. Porte, D., A.L. Graber, T. Kuzuya, R.H. Williams:
The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man.
J. Clin. Invest. 45, 228 - 236 (1966)
47. Quabbe, H.-J., E. Schilling, H. Helge:
Pattern of growth hormone secretion during a 24-hour fast in normal adults.
J. Clin. Endocrin. Metab. 26, 1173- 1177 (1966)

48. Randle, P.J., P.B. Garland, C.N. Hales, E.A. Newsholme:
The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.
Lancet I, 785 - 789 (1963)
49. Reaven, G.M., R.L. Lerner, M.P. Szern, J.W. Farquar:
Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia.
J. Clin. Invest. 46, 1756 - 1767 (1967)
50. Resko, J.A., K.B. Eik-Nes:
Diurnal testosterone levels in peripheral plasma of human male subjects.
J. Clin. endocrin. & Metab. 26, 573 - 576 (1966)
51. Rigas, A.N., A.H. Bittles, D.R. Hadden, D.A.D. Montgomery:
Circadian variation of glucose, insulin, and free fatty acids during long-term use of oral hypoglycemic agents in diabetes mellitus.
Brit. med. J. IV, 25 - 28 (1968)
52. Roberts, H.J.:
Afternoon glucose tolerance testing: a key to the pathogenesis, early diagnosis and prognosis of diabetesogenic hyperinsulinism.
J. Amer. Geriatr. Soc. 12, 423 - 472
53. Sachs, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New-York
3. Auflage 1972

54. Santeusanio, F., M. Massi-Benedetti, G. Angeletti, P. Brunetti:
Diurnal variation of pancreatic alfa cell function.
Horm. Metab. Res. 9, 337 (1977)
55. Schmidt, F.H.:
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden.
Internist 4, 554 - 559 (1963)
56. Seltzer, H.S., E.W. Allen, A.L. Herron Jr., M.T. Brennan:
Insulin secretion in response to glycemic stimulus. Relation of delayed release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus.
J. Clin. Invest. 46, 323 - 335 (1967)
57. Seltzer, H.S., W.L. Smith:
Plasma insulin activity after glucose. An index of insulogenic reserve in normal and diabetic man.
Diabetes 8, 417 - 427 (1958)
58. Sensi, S., F. Capani, P. Caradonna:
Diurnal variation in response to tolbutamide.
Lancet II, 830 (1973)
59. Solter, M., B. Vizner, M. Sekso:
The comparison of glucose- and glucagon-induced insulin release in obese and non obese subjects.
Horm. Metab. Res. 8, 490 - 498 (1976)

60. Southren, A.L., S. Tochimoto, N.C. Carmody,
K. Isurugi:
Plasma production rates of testosterone in normal adult men and in patients with the syndrome of feminizing testes.
J. Clin. Endocrin. & Metab. 25, 1441 - 1450 (1965)
61. Studlar, M., H. Hammerl, G. Nebosis, O. Pichler:
Tagesprofile der freien Fettsäuren, des freien Glycerins, der Triglyceride und des Blutzuckers bei Stoffwechselgesunden.
Klin. Wschr. 48, 238 - 240 (1970)
62. Takahashi, Y., D.M. Kipnis, W.H. Daughaday:
Growth hormone secretion during sleep.
J. Clin. Invest. 47, 2079 - 2090 (1968)
63. Tasaka, Y., M. Sekine, M. Wakatsuki, H. Ohgawa, K. Shizume:
Levels of pancreatic glucagon, insulin and glucose during twenty-four hours of the day in normal subjects.
Horm. Metab. Res. 7, 205 - 206 (1975)
64. Trenchard, P.M., R.O. Jennings:
Diurnal variation in glucose tolerance and its reversal by lengthened fasting.
Brit. med. J. II, 640 - 642 (1974)
65. Trimble, H.C., S.J. Maddock:
The fluctuations of the capillary blood sugar in normal young men during a twenty-four-hour-period (including a discussion of the effect of sleep and mild exercise).
J. biol. Chem. 81, 595 - 611 (1929)

66. Whichelow, M.J., R.A. Sturge, H. Keen, R.J. Jarrett, L. Stimmler, B. Grainger:
Diurnal variation in response to intravenous glucose.
Brit. Med. J. I, 488 - 491 (1974)
67. Yalow, R.S., S.A. Berson:
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
J. Clin. Invest. 39, 1157 - 1175 (1960)
68. Zimmet, P.Z., J.R. Wall, R. Rome, L. Stimmler, R.J. Jarrett:
Diurnal variation in glucose tolerance: associated changes in plasma insulin, growth hormone, and non esterified fatty acids.
Brit. Med. J. I, 485 - 488 (1974)

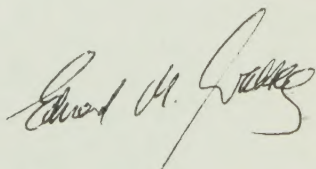
Ich danke Herrn Privatdozent
Dr. W. Grabner für die Überlassung
des Themas sowie für die wertvolle
Beratung und Unterstützung

Lebenslauf

Am 5. November 1949 wurde ich als Sohn des Werkzeugmachers Karl Walthers und seiner Ehefrau Antonie Walthers in Coburg geboren.

Nach der Beendigung meiner Schulzeit mit der Reifeprüfung am Ohm-Gymnasium in Erlangen nahm ich im November 1970 das Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen auf. Dort beendete ich auch das Studium mit dem Staatsexamen und der Gesamtnote "Sehr gut".

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich zunächst vom 15. März 1977 bis zum 15. Juli an der neurochirurgischen Universitätsklinik in Erlangen tätig, anschließend vom 1. September bis zum 31. Dezember 1977 an der Medizinischen Poliklinik der Universität in Erlangen und schließlich vom 1.1.1978 bis zum 30.4.1978 an der chirurgischen Universitätsklinik in Erlangen. Nach Beendigung der Medizinalassistentenzeit wurde mir im Mai 1978 die Approbation erteilt.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Edward M. Walther". The signature is stylized with a large, sweeping 'E' and a long, horizontal stroke extending to the right.

Copy - Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197